

Heurs et malheurs de la Thérapie aux antibiotiques ¹⁾

par André Girardet, professeur à l'Université, Lausanne

Un antibiotique est une substance chimique, produit du métabolisme d'une cellule vivante, végétale ou animale, capable de contre-carrer la vitalité de microorganismes, causes de maladie, active à faible dose déjà, susceptible de provoquer l'arrêt de leur développement, leur dégénérescence ou leur lyse, donc leur mort.

Il s'agit là d'un ensemble de substances dont on ignorait l'existence il y a une quinzaine d'années, quand bien même des expériences de Pasteur et de savants allemands, au début de ce siècle, en avaient fait soupçonner l'existence, sans cependant aboutir à aucun résultat pratique.

C'est pendant la guerre, alors que nous étions empêchés de recevoir les périodiques scientifiques anglo-saxons, que les premiers rapports parvinrent à nos oreilles, et, il y a 11 ans, alors que je venais de recevoir le premier d'entre eux, lors de l'assemblée d'été de la Murithienne, à Crans, ²⁾ je vous avais fait part des premiers renseignements obtenus. La pénicilline était déjà connue depuis trois ans, la streptomycine venait de voir le jour ; dès 1948, les tétracyclines (terramycine, auréomycine et achromycine) leur faisaient suite, puis il en est venu de très nombreuses, dont la plupart n'ont cependant guère dépassé le stade expérimental.

La toxicité du premier antibiotique isolé s'étant révélée presque nulle, mais son élimination très rapide, on vint à en donner des doses considérables. Un grand nombre de malades se virent guéris en quel-

1) Communication faite à l'assemblée de printemps de la Murithienne, le 13 mai 1956, à Volovron.

2) V. Bull. Murith. LXII 62 (1944-45).

ques heures ou quelques jours au plus ; on cria au miracle, et cela en était un ; une ère toute nouvelle dans le domaine de la thérapie des infections dangereuses était née.

De même que la vaccination a sonné, au vingtième siècle, le glas de la diphtérie, de la variole, de la fièvre typhoïde, de 1940 à 1949 la réduction du taux de mortalité due à la pneumonie a été de 61 %, aux amygdalites et pharyngites de 88 %, aux maladies d'oreilles, mastoïdites de 85 %, à l'appendicite de 76 %, et j'en passe. Des remèdes pareils, qui, non seulement raccourcissent la durée de la maladie, mais sauvent presque à coup sûr une vie humaine, ne sont jamais trop coûteux. Ces remèdes modernes guérissent vite et c'est le principal.

Il n'est peut-être pas mauvais de faire maintenant le point, et quoique le sujet ne relève pas de l'étude de problèmes valaisans par les méthodes des sciences naturelles, il convient d'examiner ces substances, si employées de nos jours, du point de vue de leurs applications normales ou imprévues, de leurs insuffisances, de leurs inconvénients, de la rupture de l'équilibre biologique qu'elles peuvent provoquer, du nouveau chapitre de la pathologie que l'on a créé en les appliquant à tort et à travers.

Je ne vous parlerai que des plus courantes, et plus particulièrement de la pénicilline, dont l'unité représente une quantité infime puisque environ 1700 d'entre elles ne pèsent qu'un seul milligramme.

Les essais faits avec la pénicilline furent suivis par ceux de la streptomycine, dont on découvrit rapidement la nette toxicité : une surdité définitive fut souvent le corollaire d'un semblable traitement.

Bacitracine, polymyxine E, viomycine, néomycine, aérosporine, thyrothricine, sont toxiques pour le rein. La chloromycétine ou chloramphénicol provoque facilement des troubles psychiques graves, pour ne citer qu'un seul type d'entre-eux ; les tétracyclines, à très large champ d'activité, sont nettement nocives pour le foie et pour le sang.

Il n'est pas jusqu'à la pénicilline qui ne fasse des ravages à la suite de l'abus qu'on en a fait ; c'est la répétition de l'histoire de l'apprenti sorcier. Comment cela a-t-il été possible ?

Toute cellule vivante procède à des échanges constants avec son entourage ; puisqu'elle vit, elle prend dans son voisinage des substances avec lesquelles elle fabrique ce dont elle a besoin et élimine les déchets ; mais, pour se maintenir en vie, elle détruit aussi constamment une partie de ses propres constituants, pour les recréer immédiatement de toutes pièces. Ainsi, elle détruit les acides nucléiques qui constituent son noyau et les reconstitue ensuite. Pour cela, elle les dépolymérise,

puis les hydrolyse en petits morceaux. Il est facile de comprendre que si l'une de ces opérations est bloquée, il va y avoir accumulation de l'un des types de corps chimiques mentionnés et insuffisance d'un autre type ; la cellule finira par en mourir, si elle n'a pas trouvé le moyen de tourner la difficulté en s'arrangeant à se passer de ce qui est venu à lui manquer.

C'est ainsi que la streptomycine empêche la dépolymérisation des acides nucléiques en acides ribo- ou désoxyribonucléiques, tandis que la pénicilline inhibe la dégradation normale de ces acides ribonucléiques, alors qu'elle n'est pas intervenue dans la dépolymérisation des acides nucléiques originaux. Ces deux antibiotiques agissent ainsi l'un après l'autre sur le même substratum ou presque, ou, si vous préférez, s'attaquent au même type de substance.

Le groupe des tétracyclines agit de façon bien différente : d'une part, ces substances lient de façon très stable le magnésium qui est nécessaire aux ferments, grâce auxquels une partie des phénomènes vitaux des cellules des microorganismes peuvent se produire ; d'autre part, il y a blocage du co-ferment A des cellules bactériennes, ce qui interrompt l'utilisation par le microbe de l'énergie contenue dans la molécule du glucose.

Un antibiotique est donc un exemple particulier parmi les chimiothérapiques, domaine ouvert aux savants par les travaux de Ehrlich, au début de ce siècle. Il avait déjà affirmé que le médicament devait atteindre un point particulier du métabolisme ; or, chez les virus, masses informes (?), le métabolisme est si simple que l'on n'a pas encore trouvé la substance qui interromprait l'une des, probablement, peu nombreuses phases de leur métabolisme. Chez les organismes déjà plus développés, tels que les Gram + et les Gram —, il a été possible, avec la pénicilline et la streptomycine, de trouver la substance qui interrompt les processus vitaux. Nous les voyons, dans ce tableau, nettement cantonnés dans deux zones différentes.

Contre les champignons, organismes nettement plus évolués, on n'a pas encore trouvé d'antibiotique vraiment efficace.

Avec les tétracyclines, de spectre d'action plus vaste, la spécificité devient automatiquement plus faible, puisqu'elles s'attaquent à une foule d'organismes dont la diversité implique un métabolisme très divers ; ce sont plutôt de simples poisons métaboliques et elles présentent donc déjà un certain danger pour l'organisme humain.

Les deux tiers de la pénicilline injectée sont rapidement éliminés par l'urine ; et pourtant, si l'on veut donner au médicament le temps de tuer la cause de la maladie, il faut qu'il y en ait une quantité suffisante, pendant un temps assez prolongé. Plutôt que de toucher à la fonction rénale par des médicaments qui diminueraient cette déperdition, les médecins préfèrent donner des doses considérables de pénicilline, à des intervalles assez rapprochés ou sous des formes plus lentement assimilées dans l'organisme. On a même recommandé, sans rire, de consommer du vin avec modération pour augmenter de 30 % la résorption des antibiotiques.

On en est venu à des productions fantastiques. En 1951, les U.S.A., à eux seuls, fabriquaient 324 tonnes de pénicilline, 167 tonnes de streptomycine et 250 tonnes de chloromycétine, et des tétracyclines. Ces chiffres ont encore considérablement augmenté depuis, et ce n'est que la production américaine. Pourquoi certaines maladies sont-elles, malgré ces quantités, redevenues plus graves et plus fréquentes ? Pourquoi le nombre de guérisons de certaines d'entre-elles, qui semblaient vouées à une disparition prochaine, diminuent-elles de nouveau et les cas de mort augmentent-ils ; ainsi, les empoisonnements du sang, à base de Staphylocoques, ont de nouveau une létalité de 50 %.

Vous connaissez probablement tous l'histoire de Mithridate, qui consommait chaque jour un peu plus d'arsenic dans le but de s'y accoutumer à tel point que toute tentative d'empoisonnement devenait impossible ? Son organisme apprenait lentement à ne plus être gêné par ce poison. Le même phénomène s'est produit chez les microorganismes, mais au désavantage des humains.

Quelques-uns des antibiotiques ont parfois été considérés comme trop chers et on a voulu économiser sur la quantité ; ou alors on avait une telle foi en eux qu'il semblait que des traces seules devaient déjà guérir à coup sûr ; d'autres antibiotiques sont si bon marché et présentés sous des formes si attrayantes que l'on en consommerait volontiers toute la journée à petites doses. Le commun des mortels n'a songé qu'au succès prodigieux de cette thérapie et a oublié le phénomène de la mithridatisation. Même un antibiotique bactéricide ne tue la bactérie que s'il y en a une quantité suffisante ; celui qui n'est que bactériostatique agit beaucoup plus lentement ; il la retarde dans son développement, l'oblige à une vie ralentie, donne ainsi aux phages et aux leucocytes de l'organisme humain le temps de les détruire. Mais, si l'action bactéricide ou bactériostatique est de trop

courte durée, s'il n'y a donc pas assez de médicament pendant un temps suffisamment long, le microorganisme reprend du poil de la bête, il se remet à vivre, ou tout au moins à végéter, donc à se multiplier, jusqu'à ce que la prochaine dose l'affaiblisse peut-être encore un peu. Or, en 5 heures, à la cadence d'une reproduction toutes les 15 minutes, un seul germe devient un million de germes nouveaux. Beaucoup sont peut-être un peu moins sensibles que leurs parents à l'antibiotique ; par-ci, par-là, l'un ou l'autre ne l'est plus du tout, soit qu'il ait fini par s'adapter, par exemple en ne s'y combinant plus ou en se passant du métabolite dont la formation est empêchée ou en supportant celui dont il provoque l'accumulation ; soit aussi en apprenant à le détruire, par suite d'une mutation, par exemple en apprenant à sécréter de la pénicillinase, ferment qui détruit la pénicilline.

Lorsqu'il s'est formé des microorganismes qui résistent aux antibiotiques, il faut changer de tactique, c'est-à-dire prendre un antibiotique appartenant à une autre classe, un corps qui s'attaque à un autre processus vital de la bactérie. Ehrlich cherchait des chimiothérapeutiques qui tueraient la totalité des germes nocifs ; il est difficile d'imaginer que l'on puisse jamais obtenir un si beau résultat ; c'est déjà bien beau d'arriver à en détruire suffisamment pour permettre à l'organisme humain de reprendre le dessus, ce qui lui donnera la possibilité de tuer lui-même les derniers microbes... ou tout au moins de les reléguer dans un coin du corps sous une forme inoffensive. Ils vivraient ainsi sous une certaine forme L, minuscule ou à l'intérieur des phagocytes, attendant une défaillance de l'hôte porteur, ou une transmission à un organisme susceptible d'être contaminé.

C'est ainsi que nous sommes tous porteurs de germes divers, utiles ou moins utiles. Notre cavité buccale, notre estomac, nos intestins, sont tapissés d'innombrables microorganismes qui se surveillent mutuellement ; chacun laisse à l'autre juste de quoi subsister. Ceux qui nous intéressent favorisent la digestion sous ses différentes formes, les uns même sécrètent les vitamines du type B et la vitamine K qui nous sont indispensables. Mais, l'un de ces types vient-il à disparaître, sous l'influence d'un antibiotique qui lui est nocif, plusieurs phénomènes peuvent se produire :

1. — La mort des organismes qui donnaient des vitamines provoquera une avitaminose ; on y obviara en consommant en même temps les vitamines qui allaient nous faire défaut,

2. — Il peut en résulter une lésion des organes du tube digestif, donc une résorption diminuée, par conséquent une mauvaise assimilation des aliments ingérés.
3. — La nourriture que consommaient ces organismes maintenant morts est devenue disponible pour les autres ; leur espace vital est augmenté, divers saprophytes vont se multiplier au point de provoquer, par leur pullulement, des bronchopneumonies très difficiles à guérir, des lésions buccales, rénales, etc., de forte gravité. On parle alors de surinfection mycotique, due à la prévalence des espèces insensibles à l'antibiotique qui avait été ingéré : *Colis* divers, *Proteus*, *Pseudomonas*, *Candida*, *Monilia*, etc. Or, nous sommes encore bien démunis contre ces sortes d'organismes.

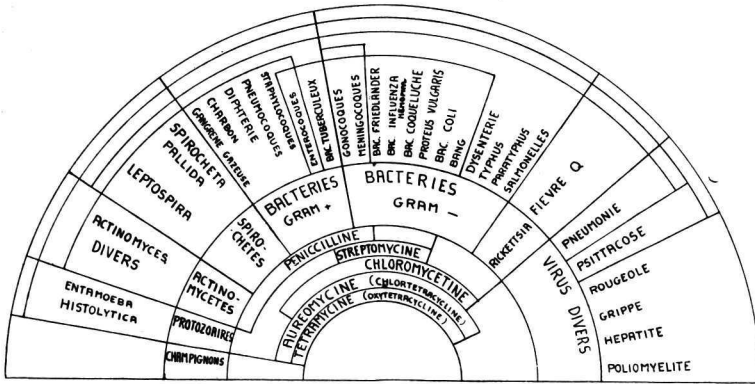
Il est cependant des cas où l'on tire avantage de cette disparition d'une partie de la flore microbienne intestinale, soit pour favoriser plus spécialement celle qui fabrique le complexe B des animaux par la stérilisation des autres, soit en favorisant leur propre développement, en leur donnant l'antibiotique qui agit comme vitamine à leur égard, et c'est le cas des tétracyclines pour les producteurs de vitamine B₁₂. C'est grâce à cet artifice que l'on obtient des poulets et des porcs en des temps record, ce qui n'est pas sans causer des soucis d'un tout autre ordre que ceux que j'évoque ici.

En 1954, des journaux ont annoncé plusieurs cas mortels, ensuite d'emploi de pénicilline, à Brooklyn. Hoechst, qui en fabrique aussi de grandes quantités, a immédiatement rétorqué que cela ne provenait que de l'emploi inconsidéré de cette substance miraculeuse, que l'on mettait trop à toutes les sauces. C'est certainement le médicament le plus anodin, mais les souches résistantes se sont multipliées rapidement et, naturellement, non seulement chez ceux qui ont été traités trop brièvement ou avec des quantités insuffisantes, mais surtout parmi le personnel hospitalier qui, sans y rien pouvoir, devient, de par ses fonctions, le vecteur principal de ces souches résistantes. Alors que 4 % des infirmières nouvellement entrées dans un hôpital sont porteuses de germes résistants, ce nombre monte, en 5 semaines déjà, à 32 %.

D'autres statistiques montrent que, dans les hôpitaux, le 65 % des souches normalement sensibles à la pénicilline sont résistantes ; ces chiffres sont de 28 % pour la streptomycine, 8 % pour les tétracyclines et 1 % dans le cas du chloramphénicol, réservé de plus en plus aux seules infections à *Salmonella*, puisque si dangereux. Enfin,

on peut noter que l'on trouve 1 % de souches résistantes à la pénicilline dans les campagnes, alors que dans certains hôpitaux ce chiffre peut même monter à 80 %.

Un grand interniste suisse peut dire que les traitements hospitaliers sont devenus particulièrement dangereux ; on quitte l'hôpital guéri de ce qui nous y avait fait entrer, mais on en emporte le virus de l'hépatite et les microbes résistants qui, dans un coin, attendent leur heure.



Spectre d'activité des antibiotiques selon Davis & Co (Praxis, 41, 234 (1952))

Plus un antibiotique est efficace, plus il tue de microorganismes dans un temps donné et plus il peut être dangereux ; en effet, ces microbes, morts, libèrent leurs endotoxines qu'ils n'auraient sans cela relâchées que peu à peu ; il en est résulté des incidents dramatiques, tout particulièrement avec la chloromycétine, dans les cas de fièvre typhoïde.

S'il ne provoque pas ce genre d'accident, l'antibiotique peut aussi tuer la cause de la maladie avant que les toxines normalement libérées n'aient permis à l'organisme humain de créer les anticorps qui préviendraient une rechute dans un temps donné ; ainsi, on sait que celui qui a fait sa coqueluche a fort peu de chances de l'avoir une seconde fois ; cela se produit pourtant si on la lui a coupée pendant les 10-15 premiers jours de la maladie, et il pourra contracter la même maladie quelque temps plus tard.

Une résistance acquise se maintient-elle longtemps ? Les recherches se poursuivent activement à ce sujet. Une résistance provoquée

par la pénicilline semble finir par s'atténuer, puis par disparaître, alors que dans le cas de la streptomycine et de l'oxytétracycline elle semblerait se maintenir indéfiniment. Qu'en sera-t-il des autres antibiotiques ? l'avenir nous renseignera.

Il me reste à mentionner les cas de sensibilisation à la pénicilline, qui deviennent de plus en plus fréquents et de plus en plus graves par leurs conséquences, puisqu'ils peuvent empêcher tout traitement par ce médicament, dans des cas où il serait presque indispensable.

Chaque emploi de pénicilline prédispose à la formation d'anticorps qui peuvent provoquer, lors d'une application subséquente, un choc anaphylactique dont les suites sont, le plus souvent, graves. Lors d'inhalations, on parle de 3-4 % d'allergies ; des applications sous forme de pommades en provoquent dans le 10 % des cas. Ensuite d'injections, on constate des nausées, vomissements, des troubles de la formule leucocytaire, des anémies de types divers, des urticaires, des exémas, plus particulièrement chez les consommateurs de Camembert, puisque la préparation de ce type de fromage n'est possible que par suite de la présence du *Penicillium*, producteur de la pénicilline.

Vu ces nombreux dangers, qui deviennent toujours plus grands, que faire ?

Tout d'abord se rappeler que les antibiotiques, comme tous les médicaments, sont des corps étrangers. Vous saurez donc renoncer à solliciter votre médecin ou votre pharmacien de vous prescrire ou de vous dispenser, pour le moindre bobo, l'une de ces substances merveilleuses que vous garderez ainsi comme réserve stratégique.

L'usage prophylactique sera réservé à des cas très particuliers et rares, ainsi dans le cas d'opérations intestinales, où l'on estimera en général nécessaire de stériliser le plus possible ce milieu particulièrement souillé pour éviter les infections dans le voisinage et l'on prendra pour cela les antibiotiques dont la résorption intestinale est pratiquement nulle, polymixine et bacitracine.

Vous ne suerez pas de ces comprimés qui ont si bon goût, qui provoquent des mutations des organismes de votre bouche et l'apparition, à grande distance dans le corps puisque véhiculés par le sang, de races résistantes à un futur traitement.

Vous ne les emploierez jamais comme cosmétiques.

Et lorsque leur emploi deviendra nécessaire, il faudra évaluer les risques que l'on court, ne pas choisir à l'aveuglette, mais faire d'abord une étude de la résistance des germes à détruire. Pour cela, votre bactériologie ensemencera une suspension de vos germes sur

une plaque d'agar-agar, puis il placera de proche en proche sur la plaque de petits disques de papier imprégnés des différents antibiotiques courants. Ceux autour desquels on verra une zone exempte de développement bactérien seront porteurs de l'antibiotique à employer.

Les cocktails d'antibiotiques, par lesquels on entend un mélange de la plupart d'entre-eux, sont à réserver à de très rares cas d'infections mixtes particulièrement rebelles.

Enfin, je vous signalerai que Staub, l'interniste de Bâle, se demande si l'on ne ferait pas bien, pour supprimer la source principale de germes pénicillinorésistants, de proscrire pendant un ou deux ans dans les hôpitaux tout emploi de pénicilline. On en reviendrait à l'asepsie et aux médicaments qui, malgré tout, ont fait leurs preuves dans le passé et on garderait pour les cas vraiment graves les tétracyclines et les éventuels antibiotiques que les chimistes trouveront dans l'avenir.

BIBLIOGRAPHIE

1. — BICKEL G. et al. : Les effets seconds des antibiotiques. *Rev. méd. S. romande* 73, 817-899, (1953).
2. — BÜCHLER H. : Antibiotica, Usus und Abusus. *Praxis* 41, 233, (1952).
3. — BUSHBY S. R. : The present status of the chemotherapeutic drugs. *J. pharm. pharmacol.* VI 673, (1954).
4. — GEIMER R., GOKELL W. et THAESLER G. : Die Medizinische, 4, 354, (1955), cité par *Ph. Act. Helv.* 30, 485, (1955).
5. — MEYER L. : Side effects of drugs. Elsevier Publ. Co (1952).
6. — STAUB H. : Nebenwirkungen von Antibiotica. *Schw. Med. Wochsch.* 84, 1379, (1954).
7. — VALU H. : Quelques-uns des problèmes biologiques posés par l'emploi des antibiotiques. *Produits pharmaceutiques* 8, 67, 126, (1953), cité par Benigni R. *Il Farmaco ed. prat.* VIII 332, (1953).
8. — ZINK O. : Neuere Erkenntnisse u. Gesichtspunkte in der antibiotischen Therapie. Sonderdruck aus *Die Therapiewoche*, 4, Heft 5/6, décembre 1953.